Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Review Open Access

Aspecte morfopatologice si strategii de preventie a contracturii capsulare după augmentarea mamara cu implante

Nadia Aladari[1,3], Mihaela Perțea[1], Camelia Tamas[1,3], Iulia Dabija (Olaru)[1], Madalina Palaghia[2,3], Ana-Maria Trofin[2,3], Valentin Bejan[2,3], Teodor Stamate[1].

[1]Clinica Chirurgie Plastică, Microchirurgie Reconstructivă, [2]Clinica I Chirurgie,Spitalul Clinic Județean de Urgențe "Sf. Spiridon", Iași, [3]"Grigore.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iasi, Romania

Abstract

Breast augmentation with silicone implants is one of the most common procedures performed by plastic surgeons around the world. Capsular contracture is one of the complication in breast augmentation that requires invasive reparation surgery. The inflammatory response to the breast implants appears to be directly associated with capsular contracture.

In addition to the type of material (saline vs. silicone) used and it's texture (smooth vs. textured), a number of factors were detected related to their position and the existence of a history of radiotherapy after cancer treatment for breast cancer. It tries to identify ideal methods to prevent and minimize the risk of developing capsular contracture.

Among the methods currently used were described: placement of the implant in the retropectoral plane, dissection of a larger pocket, performing a rigorous hemostasis, use of implants with textured surface, minimizing the exposure time, contact and handling of the implant, irrigation of the pocket with antiseptic solutions (5% betadine) or broad-spectrum antibiotic solution to prevent the infectious process, the use of talc-free gloves, the use of corticosteroids, immuno-modulators and anti-inflammatory drugs.

Keywords: contractură capsulară, implant, augmentare mamară, înveliș texturat, poliuretan.

Introducere:

Augmentarea mamară implică în mod obișnuit inserarea unui implant pentru a modifica forma și dimensiunea sânului. În momentul de față sunt disponibile diferite tipuri de implante care sunt în general împărțite în funcție de forma implantului (rotund sau anatomic), fie de textura suprafeței (netedă sau texturată) sau de soluția utilizată pentru umplerea implantului (soluție salină sau silicon) (1). Implanturile mamare din silicon sunt în prezent cele mai populare și utilizate dar riscul de apariție a contracturii capsulare reprezintă un subiect de actualitate in cercetarea de specialitate.

Scales et al. (cit. 2) au definit termenul de implant ideal ca fiind un material care nu produce nici o modificare fizică asupra țesutului, este inert chimic, necarcinogen, non-alergic, fără reacție de corp străin, care respectă rezistența forțelor mecanice și se adaptează formei dorite. Din păcate nu există un astfel de implant, dar s-au făcut multe progrese, de la introducerea sa în 1962 de către Cronin și Gerow, până la implanturile generației actuale (cit.3).

Implantele cu suprafață texturată și acoperite cu poliuretan sunt cele mai utilizate. Toate materialele introduse în corpul uman suferă o reacție de corp

Corresponding author:, **Aladari Nadia, Clinica Chirurgie Plastica, Microchirurgie Reconstructiva,** naladari@yahoo.com „

Received: February 19, 2021; **Accepted: May** 28, 2021;**Published June, 29,2021**

Citation: **Aladari Nadia, Perțea Mihaela, Tamas Camelia, Dabija (Olaru) Iulia, Palaghia Madalina, Trofin Ana-Maria, Bejan V, Stamate T. Aspecte morfopatologice si strategii de preventie a contracturii capsulare după augmentarea mamara cu implante.** Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2021; 17(2): 91 - 98, [Article in Romanian]. DOI: 10.7438/JSURG.2021.02.02

Copyright: © 2021Ghidirim Ghe et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

străin, care conduce la formarea unei capsule fibroase în jurul său (4). În tehnicile de mărire a sânilor care utilizează proteze mamare, complicația tardivă cea mai frecventă este contractura capsulară. Această situație se caracterizează prin dureri la nivelul sânului, disconfort, deformări, rigiditate, iar schimbarea implantului şi capsulotomia sau capsulectomia sunt adesea necesare pentru rezolvarea problemei (2,3).

Incidența contracturii variază în funcție de tipul de înveliş a implantului de silicon, aceasta fiind la cele cu poliuretan de aproximativ 1%, cu suprafața texturată în jur de 10%; sau cu suprafața netedă la rate care depășesc 50%. Din acest motiv utilizarea implantelor netede este din ce in ce mai limitată (5,6,7).

Etiologia contracturi capsulare este încă neclară şi prin urmare ea asociază mai mulți factori, din care menționăm: proprietățile fiziochimice ale implantului; disecția buzunarului; poziționarea implantului; iradierea în cazul pacientelor cu neoplasm, fiind cunoscut faptul că razele X activează factorii de creștere și citokinele, iar *transforming growth factor* β1 (TGF-β) în particular activează fosforilarea care induce apariția contracturi capsulare (8).

Aspecte morfopatologice

Patogeneza contracturii capsulare este multifactorială, fiind în esență o reacție fibrotică excesivă față de corpul străin care apare după implantare (9,10).

Histologic membrana capsulei prezintă trei straturi : *stratul intern* - format din fibre de colagen fasciculare, fibrocite si histocite ; *stratul mijlociu* - format din mănuchiuri de colagen dens cu fibrele dispuse paralel intre ele; *stratul extern* - format din țesut conjunctiv lax. În 50% din cazuri pot apărea metaplazii sinoviale cu punct de plecare în *stratul mijlociu* al capsulei (11,12).

Tipul de celule care predomina la nivelul capsulei periprotetice sunt fibroblaştii, macrofagele şi limfocitele.

Fibroblaştii se acumulează la „zona de contact" a implantului și a capsulei (9,13,14) și s-a raportat că numărul de fibroblaşti din capsulă se corelează cu gradul de contractură Baker, un număr mai crescut fiind găsit în contractura capsulară de gradul IV în comparație cu gradul I (15). Datorită rolului lor in producerea de colagen, aceştia au fost legați de formarea inițială a capsulei. Evaluarea histologică a țesutului capsular a arătat că majoritatea țesutului este alcătuit din fibre de colagen distribuite uniform (15,16). Orientarea și organizarea fibrelor de colagen suferă o schimbare pe măsură ce severitatea contracturii sporește: fibrele devin mai groase și se stabilesc în pachete care se orientează perpendicular pe fibroblaşti pentru a produce o orientare elicoidală pe măsură ce severitatea crește (17).

Studii recente au demonstrat rolul mastocitelor prezente în număr semnificativ la nivelul capsulei. Acestea au un rol important în formarea reacției cicatriciale contratile periprotetice prin contribuția lor la formarea țesutului fibrotic. Mastocitele prezintă pe suprafața lor celulară *mediatori profibrotici* (renina-ANG-II, histamina si TGF-β) care activează receptorii (AT_1R, A_1R si TGF-βRI) aflați pe suprafața fibroblaştilor din vecinătate, prezenți și ei în țesutul capsular. Aceste celulele sunt responsabile de producerea și depozitarea inițială a colagenului, determinând ulterior formarea țesutului fibrotic (18).

Rolul miofibroblaştilor în dezvoltarea contracturii capsulare a fost, de asemenea, investigat. Miofibroblaştii sunt fibroblaste contractile despre care se crede că oferă o forță contractilă care scade suprafața capsulei în timp ce matricea de colagen se remodelează și stabilizează contractura. S-a constatat că aceste celule exprimă receptorul de estrogenα (ERα) și / sau β (ERβ), asupra cărora acționează 17β-estrodiol pentru a-și crește forța contractilă (19). În același studiu, Persichetti et al. (18) au investigat efectul terapiei anti-estrogenice prin administrarea de tamoxifen. În grupul de tratament, s-a înregistrat scăderea producției de TGFβ și contracția miofibroblaştilor, indicând un rol al hormonilor estrogeni. Prin urmare, terapia anti-estrogenică poate ajuta la reducerea severității sau poate preveni dezvoltarea contracției capsulare.

Pe lângă TGFβ, alte molecule care au fost asociate incluzând factorul de necroză tumorală (TNFα), metaloproteinaza matrice 2 (MMP2) și inhibitorii săi endogeni, inhibitori tisulari ai metaloproteinazelor 1 și 2 (TIMP1 și TIMP2). S-a raportat că TNFα este exprimat pe fibroblaşti, macrofage și extracelular aproape de proteză, iar prezența sa este asociată cu un grad crescut de contractură Baker (13). În mod similar, expresia MMP2 este semnificativ crescută odată cu gradele mai severe de clasificare Baker, cu un raport redus de MMP la TIMP, situație similară s-a observat în alte tulburări fibrotice progresive (20).

Alți agenți imunologici au fost, de asemenea, raportați ca având un rol în dezvoltarea contracturii capsulare. Acestea includ factorul de creștere a țesutului conjunctiv și interleukinele 4, 6, 10, 13 și 21, cu rol in procesul de formare a fibrozei (21). Kyle et al. (22) au cercetat Interleukina8 ca potențial

biomarker şi au raportat rolul promotor al acesteia împreună cu matricea metalopeptidază 12. De asemenea, Wolfram et al.(23) au constatat că, la cazurile cu implante mamare din silicon, complexele imune circulante, anticorpii antipolimerici şi molecula de adeziune intercelulară solubilă 1 erau prezente iar nivelurile lor erau corelate cu dezvoltarea fibrozei. Celulele stem izolate din ţesutul adipos subcutanat inhibă secreţia de citokine inflamatorii produse de celulele T $CD4^+$ şi $CD8^+$, stimulează producţia de citokine antiinflamatorii IL-10 secretate de monocite şi celulele T şi induc generarea de celule T antigen-specifice. În plus ele exercită proprietaţi imunomodulatorii şi protecţie faţa de rejecţia acută a implantului (24). Celulele stem izolate din ţesutul adipos subcutanat au beneficii multiple în îngineria tisulară şi medicina regenerativă. Cănd sunt introduse într-un țesut traumatizat pot stimula vindecarea prin secreţia de citokine şi factori de creştere; ele pot modula nişa de celule stem a ţesutului gazda prin stimularea recrutării endogene de celule stem şi promovarea diferenţierii lor către acele tipuri celulare specializate necesare pentru regenerare sau vindecare (25).

Deși majoritatea dovezilor actuale par să susțină rolul sistemului imunitar, cercetările clinice susțin că contractura capsulară poate rezulta dintr-un răspuns inflamator exagerat cauzat de un hematom sau infecţie.

Rolul speciilor de stafilococi negativ coagulază a fost investigat cu un anumit interes, cu mult accent pe implicarea Stafilococului epidermidis, unde sa constatat că prezenţa sa pe suprafaţa implantului în modele animale determină o presiune crescută a capsulei și o capsulă mai groasă care are o densitate crescută de colagen și angiogeneză crescută, toate acestea fiind ulterior asociate cu contractura capsulară (26). Într-un studiu, s-a constatat că irigarea triplă a buzunarului cu antibiotice nu este asociată cu o reducere semnificativă a severității contracturii capsulare, cu rate publicate la 3,7% și 3,6% cu și fără irigare cu antibiotice (27), indicând faptul că formarea biofilmului poate fi o constatare incidentală, mai degrabă decât o cauză și efect în cadrul contracturii capsulare. Acest lucru indică faptul că infecția și răspunsul inflamator ulterior, deși poate creşte rata la care se dezvoltă contractura capsulară nu o provoacă de fapt.

Strategii de prevenție și tratament

Pentru prevenţia şi reducerea riscului de formare a capsulei contractile au fost folosite următoarele metode: plasarea implantului în plan retropectoral, disecţia unui buzunar mai larg, efectuarea unei hemostaze riguroase, folosirea implantelor cu suprafaţă texturată, reducerea la minimum posibil a timpului de expunere, contact şi manipulare a implantului, irigarea buzunarului cu soluții anitiseptice (betadină 5%) sau cu soluţie de antibiotic cu spectru larg pentru a preveni procesul infecțios, utilizarea unor mânuşi fără talc, folosirea corticoterapiei, imuno-modulatoarelor şi a antiinflamatoarelor. Ca metodă suplimentară de prevenţie a capsulei contractile este menționată învelirea implantului într-un strat de matrice dermală acelulară, care are rol de reducere a stratului de miofibroblaşti format în jurul implantului. Astfel se obține reducerea ratei de proliferare a miofibroblaştilor şi a procesului inflamator ceea ce scade riscul dezvoltării reacției cicatriciale contractile periprotetice, al formării capsulei contractile pe termen lung (28,29,30).

Tipul de implant

Există o mare varietate de implanturi care sunt disponibile pentru chirurgia mamară bazată pe implant, fiecare dintre acestea având proprietăți ușor diferite. Acestea pot fi separate în general dacă suprafața implantului este netedă sau texturată sau dacă sunt umplute cu gel de silicon sau soluție salină și dacă implantele sunt rotunde sau anatomice.

Siliconul ca material de umplere are o serie de avantaje: se crede că implantele acționează mai mult ca țesutul mamar natural și datorită dezvoltării extinse a implantelor din silicon, sunt mai inovate tehnologic. Cu toate acestea, soluția salină este încă o opțiune pentru paciente. Implantele saline oferă, de asemenea, o serie de avantaje, principalul avantaj este că implantul salin evită îngrijorările cu privire la ruperea implantului. Dacă implantele saline se rup, fluidul este absorbit inofensiv în organism, totuși expunerea la gelul de silicon este considerată a fi mai periculoasă (31). Există mai puțină varietate disponibilă cu implantele saline și acestea au rămas relativ neschimbate în ultimii ani. În ceea ce privește riscul de contractură capsulară, un studiu prospectiv de zece ani al implanturilor cu soluție salină a constatat o incidență a contracturii capsulare de 20,8% (32), indicând un risc mult mai mare decât în cazul implanturilor cu silicon. Acest lucru este în contrast cu o metaanaliză efectuată în 2008, care a raportat un risc de două ori mai mare de contractură capsulară după augmentarea cu implante cu gel siliconic, spre deosebire de soluția salină.

S-a constatat că textura suprafeței implantului are un efect asupra incidenței contracturii capsulare. În ceea ce privește suprafața implantului, s-a stabilit că implantele texturate sunt asociate cu un

risc mai mic de contractură capsulară semnificativă din punct de vedere clinic, așa cum este raportat de un număr de meta analize (33,34). Implantele texturate au fost introduse ca urmare a faptului că implanturile acoperite cu poliuretan au dus la o suprafață mai texturată și acestea au avut o incidență mai mică a contracturii capsulare (35). Un studiu controlat randomizat a constatat că, odată cu plasarea sub musculară a implantului, pacienții aveau simptome reduse de contractură atunci când a fost utilizat un implant texturat (36,37).

Implantele cu o suprafață macrotexturată s-au dovedit a reduce semnificativ riscul contracturii capsulei, iar capsula formată imită senzația de fermitate naturală a sânilor (38). Cercetări recente au constatat că, prin comparație, implantele texturate au avut mai multe șanse să conducă la formarea biofilmului (39). Cu toate acestea, rata generală de incidență mai mare găsită la implantele netede sugerează că producția de biofilm nu poate juca, de fapt, un rol important în dezvoltarea contracturii capsulare. Implantele texturate pot fi asociate cu o incidență mai mică a contracturii capsulare din cauza modului în care interacționează cu țesutul din jur. Se crede că suprafața texturată perturbă forțele contractile din jurul implantului (40). O înțelegere mai aprofundată a patogenezei și dezvoltării contracturii capsulare la nivel molecular ar conduce la o înțelegere a modului în care implantele interacționează cu țesutul înconjurător și prin urmare, ar ajuta la evaluarea celei mai bune opțiuni în ceea ce privește alegerea implantului.

Implantele mamare acoperite cu poliuretan oferă o suprafață exterioară texturată și au fost cercetate recent datorită incidenței raportate a contracturii capsulare. Un studiu recent realizat de Pompei și colab. (41) a analizat utilizarea lor după radioterapie, un factor de risc recunoscut asociat cu contractura capsulară. Ei au descoperit că contractura capsulară a apărut la 6,3% dintre pacientele care au folosit implante acoperite cu poliuretan, în timp ce cei care au introdus implante cu textură extinsă au raportat o rată de 21,7%. Un studiu privind utilizarea lor în mărirea sânilor a constatat că incidența contracturii capsulare a fost de doar 1% (42). Autorii au emis ipoteza că această rată scăzută se datorează defalcării învelișului poliuretanic, determinând resturile de material care să fie reținute în capsulă, provocând împletirea fibrelor de colagen. Examenul histologic a constatat, de asemenea, că în capsulele din jurul implantelor poliuretanice există mai puțin țesut fibrotic și mai puțin colagen de tip 3 decât se observă la implantele texturate (43).

Tehnica chirurgicală

Deciziile privind procedura chirurgicală au un efect asupra incidenței contracturii capsulare. Amplasare submusculară în spatele mușchiului mare pectoral, se asociază cu o incidență mai mică a contracturii capsulare decât atunci când implantul este plasat subglandular (37,44,45,). O metaanaliza recentă a constatat că ratele globale ale contracturii capsulare cu amplasarea subglandulară au fost de 8,6%, în timp ce pentru plasarea submusculară a fost de doar 2,8% (46). Cu toate acestea, aceste constatări nu sunt universale, unele studii nu găsesc nicio diferență între localizarea anatomică a buzunarului și ratele contracturii capsule (47).

În mod tradițional, contractura capsulară este tratată chirurgical, deși este important de menționat că tratamentul este indicat doar în contractura capsulară de gradele III și IV. Tratamentul standard este capsulectomie cu sau fără capsulotomie și înlocuirea implantului (48). Deși s-a constatat că capsulotomia este un tratament chirurgical eficient pentru contracția capsulară, pot fi necesare mai multe proceduri pentru a menține consistența normală a sânilor (49). Tratamentul chirurgical este asociat cu un risc semnificativ de recurență a contracturii care se apropie de 25% în primul an, ceea ce poate duce la o cascadă de proceduri (50). Cel mai frecvent tratament chirurgical a fost raportat a fi o capsulectomie totală cu o modificare a locului buzunarului atunci când este indicat (51), cu toate acestea, atunci când contractura a avut loc în planul submuscular, acest lucru poate fi dificil și poate duce la mai multe complicații (52). A fost propusă o nouă tehnică de management chirurgical, care implică formarea unui nou buzunar în care se plaseaza implantul. Aceasta implică crearea unui nou plan submuscular dar superficial fata de capsula anterioară, care este lăsat intact pentru a evita deteriorarea ulterioară a țesuturilor. Aceasta permite utilizarea capsulei existente și se face de obicei printr-o incizie inframamară (53). Un studiu retrospectiv a 198 de pacienți, dintre care 69,7% au prezentat contractură capsulară, si au fost tratați utilizând această tehnică, a constatat o rată de succes ridicată în reducerea contracturii (54). Acesta ar putea fi un nou standard de tratament pentru contractura capsulară, deoarece permite utilizarea capsulei existente, dar oferă un nou buzunar vascularizat în care să se introducă un nou implant texturat. Cu toate acestea, în prezent, acest lucru este fezabil numai în plasarea submusculară, deoarece există suficient țesut pentru a permite crearea unui nou plan. Alte metode chirurgicale care au fost discutate ca strategii de tratament pentru contractura capsulară includ utilizarea transferului autolog de grăsime. Aceasta

poate lua una din cele două forme: lipofilling pentru a încerca şi trata contractura capsulară sau o grefă de grăsime plasată în procedura inițială împreună cu implantul şi acoperindul pe jumătate.

Salgarello et al. (55) a constatat că atunci când grefele de grăsime au fost utilizate la 6 luni după radioterapie, urmate de plasarea implantului 3 luni mai târziu, a existat o incidență redusă a complicațiilor postoperatorii, incluzând contractura capsulară la 15 luni de urmărire. Aceste rezultate au fost confirmate într-un mic studiu efectuat pe 28 de paciente care au avut lipofilling la 6 luni după radioterapie urmată de plasarea implantului 3 luni mai târziu, nu a existat niciun caz de contractură capsulară de gradul III / IV la 17 luni de urmărire (56).

Deși acestea s-au concentrat pe cazuri de reconstrucție mamară, aceasta este o tehnică care ar putea fi adaptată pentru utilizare în augmentarea primară.

Utilizarea matricelor dermice acelulare a fost investigată, deoarece se crede că acestea pot modifica procesele reactive la interfața implantului tisular, zona numită de contact și prin urmare, reduc dezvoltarea contracturii (57,58). Într-un studiu in care s-au folosit matrici dermice celulare pentru a preveni contractura capsulară, nici o pacientă din grupul preventiv nu a dezvoltat contractură capsulară, ceea ce i-a determinat să concluzioneze că utilizarea sa scade semnificativ incidența contracturii capsulare în primii 3-5 ani după plasare (58). Utilizată ca tratament pentru contractura capsulară constituită, acoperirea completă a implantului cu matrice dermică acelulară s-a dovedit a fi o strategie eficientă de management a contracturii capsulare de gradul III până la IV, fără a se observa o recurență ulterioară (57,58).

Metode medicale

Deși etiopatogenia contracturii capsulare nu este pe deplin cunoscută**,** răspunsul inflamator pare să aibă un rol important. Prin urmare, se crede că modificarea răspunsului inflamator prin medicație poate reduce incidența contracturii capsulare. Antagoniști ai leucotrienelor au fost folosiți pentru a investiga dacă au un efect asupra dezvoltării contracturii. Studiile pe animale au constatat că atunci când 5 mg / kg pe zi de inhibitor de leucotriene a fost injectat în jurul implantelor cu silicon texturat, capsulele au fost mai subțiri și mai vasculare, cu o densitate mai mică de colagen (59,60), indicând faptul că medicamentul poate preveni dezvoltarea contracturii capsulare. Mai multe studii au constatat o reducere a gradării Baker a contracției capsulare folosind o doză de 20 mg de două ori pe zi administrată pe cale orală (61,62), însă nu au existat studii care sa ateste rolul preventive.

S-a raportat că toxina botulinică A este eficientă în reducerea cicatricilor cheloide. Capsulele implantului s-au dovedit a fi similare din punct de vedere histologic, astfel că a fost investigat recent pentru a vedea dacă poate reduce contractură sau poate preveni dezvoltarea acesteia. Un studiu pe şobolani care a implicat injectarea a 0,5 ml (5 unități) de toxină botulinică A în buzunarul implantului a raportat că, în analiza histologică a capsulei după 6 săptămâni, grosimea capsulară a fost redusă, cu un număr scăzut de celule inflamatorii şi cu o expresie TGFβ1 scăzuta cu un model de colagen slab şi bine organizat în grupul experimental în comparație cu martorul, cărora li s-a injectat 0,5 mL de soluție salină (63).

Concluzii

Contractura capsulară este cea mai frecventă complicație în urma intervenției chirurgicale de augmentare mamară. Această revizuire a literaturii a încercat să sublinieze unele dintre cercetările recente referitoare la contractura capsulară după intervenția chirurgicală, pentru a identifica factorii de risc şi strategiile potențiale de management. . Rezultatele acestei revizuiri se pot adăuga la practica clinică actuală, oferind mai multe informații femeilor cu privire la riscurile legate de operația de mărire a sânilor şi ajutând la consimțământul complet informat. În viitor, se recomandă efectuarea unei meta analize amănunțite care să ia în considerare toți factorii care pot afecta incidența contracturii capsulare: plasarea anatomică a implantului, textura suprafeței implantului şi tipul de bază al implantului precum şi un istoric de radioterapie la sân.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele şi informațiile prezentate în articol.

Bibliografie

1. Namnoum JD, Largent J, Kaplan HM, et al. Primary breast augmentation clinical trial outcomes stratified by surgical incision, anatomical placement and implant device type. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2013; 66:1165-72.
2. Prantl L, Schreml S, Fichtner-Feigl S, Pöppl N, Eisenmann-Klein M, Schwarze H, Füchtmeier B. Clinical and morphological conditions in capsular contracture formed

around silicone breast implants. Plast Reconstr Surg. 2007 Jul;120(1):275-84. doi: 10.1097/01. prs.0000264398.85652.9a.

3. Araco A, Caruso R, Araco F, Overton J, Gravante G. Capsular contractures: a systematic review. Plast Reconstr Surg. 2009 Dec;124(6):1808-19. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181bf7f26.
4. Mendes PR, Bins-Ely J, Lima EA, Vasconcellos ZA, d'Acampora AJ, Neves RD. Histological study on acute inflammatory reaction to polyurethane-coated silicone implants in rats. Acta Cir Bras. 2008 Jan-Feb;23(1):93-101. doi: 10.1590/S0102-86502008000100015.
5. Wagenführ-Júnior J, Ribas Filho JM, Nascimento MM, Ribas FM, Wanka MV, Godoi Ade L. Histopathological reaction over prosthesis surface covered with silicone and polyurethane foam implanted in rats. Acta Cir Bras. 2012 Dec;27(12):866-73. doi: 10.1590/S0102- 86502012001200007.
6. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley SE. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Plast Reconstr Surg. 2006 Jun;117(7):2182-90. doi: 10.1097/01. prs. 0000218184.47372.d5.
7. Balderrama CM, Ribas-Filho JM, Malafaia O, Czeczko NG, Dietz UA, Sakamoto DG, Bittencourt LP. Healing reaction to mammary prostheses covered by textured silicone and silicone foam in rats. Acta Cir Bras. 2009 Sep-Oct;24(5):367-76. doi: 10.1590/S0102- 86502009000500006.
8. Mello DF, Gonçalves KC, Fraga MF, Perin LF, Helene A Jr. Localcomplications after industrial liquid silicone injection: case series. Rev Col Bras Cir. 2013 Jan-Feb;40(1):37-42. doi: 10.1590/S0100-69912013000100007.
9. Wolfram D, Rainer C, Niederegger H, et al. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. J Autoimmun 2004; 23:81-91.
10. Puckett CL. On the safety of silicone gel breast implants. Cancer Invest 2000; 18:285.
11. Maxwekk G. P., Hartley R. W. Jr. Breast Augmentation. Plastic Surgery, second edition, Mathes S. J 2005. Vol 6. Pg 26-29.
12. Hunt J., Salomon J. Augmentation Mammaplasty. Selected Readings in Plastic Surgery 2002. Vol 9. Nr 28. Pg 16-20.
13. Tan KT, Wijeratne D, Shih B, et al. Tumour necrosis factoralpha expression is associated with increased severity of periprosthetic breast capsular contracture. Eur Surg Res 2010; 45:327-32.
14. Prantl L, Angele P, Schreml S, et al. Determination of serum fibrosis indexes in patients with capsular contracture after augmentation with smooth silicone gel implants. Plast Reconstr Surg 2006; 118:224-9.
15. Brazin J, Malliaris S, Groh B, et al. Mast cells in the periprosthetic breast capsule. Aesthetic Plast Surg 2014; 38:592-601.
16. Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, et al. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. Biomaterials 2003; 24:1101-9.
17. Moyer KE, Ehrlich HP. Capsular contracture after breast reconstruction: collagen fiber orientation and organization. Plast Reconstr Surg 2013; 131:680-5.
18. Persichetti P, Segreto F, Carotti S, et al. Oestrogen receptor-alpha and -beta expression in breast implant capsules: experimental findings and clinical correlates. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014; 67:308-15.
19. Wiener T.C., Relationship of Incision choice to Capsular Contracture. Aesth Plast Surg 2008. Vol 32. Pg 303-306.
20. Ulrich D, Lichtenegger F, Eblenkamp M, et al. Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, aminoterminal propeptide of procollagen type III, and hyaluronan in sera and tissue of patients with capsular contracture after augmentation with Trilucent breast implants. Plast Reconstr Surg 2004; 114:229-36.
21. Marques M, Brown SA, Cordeiro ND, et al. Effects of fibrin, thrombin, and blood on breast capsule formation in a preclinical model. Aesthet Surg J 2011; 31:3.
22. Kyle DJ, Harvey AG, Shih B, et al. Identification of molecular phenotypic descriptors of breast capsular contracture formation using informatics analysis of the whole genome transcriptome. Wound Repair Regen 2013; 21:762-9.

23. Wolfram D, Oberreiter B, Mayerl C, et al. Altered systemic serologic parameters in patients with silicone mammary implants. Immunol Lett 2008; 118:96-1.
24. Hakelius L., Ohlsen L. Tendency to Capsular Contractre Around Smooth and Textured Gel Filled Silicone Mammary Implants: a 5-Year Follow-up. Plast Reconstr Surg 1997. Vol 100. Pg 1566.
25. Ersek R.A. Molecular Impact Surface Textured Implants (MISTI)Alter Benefically Breast Capsule Formation at 36 Months. J Long Term Eff Med Implants 1991. Vol 1. Pg 155.
26. Marques M, Brown SA, Cordeiro ND, et al. Effects of coagulase-negative staphylococci and fibrin on breast capsule formation in a rabbit model. Aesthet Surg J 2011; 31:420.
27. Drinane JJ, Bergman RS, Folkers BL, et al. Revisiting Triple Antibiotic Irrigation of Breast Implant Pockets: a Placebocontrolled Single Practice Cohort Study. Plast Reconstr Surg Glob Open 2013;1: e55.
28. Embreg M., Adams E.E., Cunningham B., Peters W., Young V.L., Carol G.L. A Reeview of the Literature on the Etiology of Capsular Contracture and a Pilot Study to Determine the Outcome of Capsular Contracture Intervantions. Aesth Plast Surg 1999. Vol 23. Pg 197-206.
29. Egeberg A., Sørensen J.A. The Impact of Breast Implant Location on the Risk of Capsular Contraction. Ann Plast Surg 2014. Vol 00. Nr 00. Pg 1-5.
30. Biggs T.M., Yarish R.S. Augmentation Mammaplasty Retropectoral Versus Retromammary Implantation. Clin Plast Surg 1988. Vol 15. Pg 549.
31. Spear SL, Jespersen MR. Breast implants: saline or silicone? Aesthet Surg J 2010; 30:557-70.
32. Walker PS, Walls B, Murphy DK. Natrelle saline-filled breast implants: a prospective 10-year study. Aesthet Surg J 2009; 29:19-25.
33. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley SE. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Plast Reconstr Surg 2006;117: 2182-90.
34. Hakelius L, Ohlsen L. A clinical comparison of the tendency to capsular contracture between smooth and textured gel-filled silicone mammary implants. Plast Reconstr Surg 1992; 90:247-54.
35. Schaub TA, Ahmad J, Rohrich RJ. Capsular contracture with breast implants in the cosmetic patient: saline versus siliconea systematic review of the literature. Plast Reconstr Surg 2010; 126:2140-9.
36. . Poeppl N, Schreml S, Lichtenegger F, et al. Does the surface structure of implants have an impact on the formation of a capsular contracture? Aesthetic Plast Surg 2007; 31:133-9.
37. Stevens WG, Nahabedian MY, Calobrace MB, et al. Risk factor analysis for capsular contracture: a 5-year Sientra study analysis using round, smooth, and textured implants for breast augmentation. Plast Reconstr Surg 2013; 132:1115-23.
38. Abramo AC, De Oliveira VR, Ledo-Silva MC, et al. How texture-inducing contraction vectors affect the fibrous capsule shrinkage around breasts implants? Aesthetic Plast Surg 2010; 34:555-60.
39. Jacombs A, Tahir S, Hu H, et al. In vitro and in vivo investigation of the influence of implant surface on the formation of bacterial biofilm in mammary implants. Plast Reconstr Surg 2014; 133:471e-480e.
40. Steiert AE, Boyce M, Sorg H. Capsular contracture by silicone breast implants: possible causes, biocompatibility, and prophylactic strategies. Med Devices (Auckl) 2013; 6:211-8.
41. . Pompei S, Arelli F, Labardi L, et al. Breast reconstruction with polyurethane implants: preliminary report. Eur J Plast Surg 2012; 35:441-7.
42. Vazquez G, Pellon A. Polyurethane-coated silicone gel breast implants used for 18 years. Aesthetic Plast Surg 2007; 31:330-6.
43. Bucky LP, Ehrlich HP, Sohoni S, et al. The capsule quality of saline-filled smooth silicone, textured silicone, and polyurethane implants in rabbits: a long-term study. Plast Reconstr Surg 1994; 93:1123-31.
44. Gutowski KA, Mesna GT, Cunningham BL. Saline-filled 541 breast implants: a Plastic Surgery Educational Foundation multicenter outcomes study. Plast Reconstr Surg 1997;100: 1019-27.
45. Henriksen TF, Fryzek JP, Holmich LR, et al. Surgical intervention and capsular

contracture after breast augmentation: a prospective study of risk factors. Ann Plast Surg 2005;54: 343-51.
46. Namnoum JD, Largent J, Kaplan HM, et al. Primary breast augmentation clinical trial outcomes stratified by surgical incision, anatomical placement and implant device type. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2013; 66:1165-72.
47. Codner MA, Mejia JD, Locke MB, et al. A 15-year experience with primary breast augmentation. Plast Reconstr Surg 2011; 127:1300-10.
48. Pereira Leite L, Correia Sa I, Marques M. Etiopathogenesis and treatment of breast capsular contracture. Acta Med Port 2013; 26:737-45.
49. Little G, Baker JL Jr. Results of closed compression capsulotomy for treatment of contracted breast implant capsules. Plast Reconstr Surg 1980; 65:30-3.
50. Forster NA, Kunzi W, Giovanoli P. The reoperation cascade after breast augmentation with implants: what the patient needs to know. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2013; 66:3 1322.
51. Adams WP Jr. Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed? Clin Plast Surg 2009; 36:119-26.
52. Lee HK, Jin US, Lee YH. Subpectoral and precapsular implant repositioning technique: correction of capsular contracture and implant malposition. Aesthetic Plast Surg 2011; 35:1126-32.
53. Maxwell GP, Gabriel A. The neopectoral pocket in revisionary breast surgery. Aesthet Surg J 2008; 28:463-7.
54. Maxwell GP, Birchenough SA, Gabriel A. Efficacy of neopectoral pocket in revisionary breast surgery. Aesthet Surg J 2009; 29:379-85.
55. Salgarello M, Visconti G, Farallo E. Autologous fat graft in radiated tissue prior to alloplastic reconstruction of the breast: report of two cases. Aesthetic Plast Surg 2010; 34:5-10.
56. Sarfati I, Ihrai T, Kaufman G, et al. Adipose-tissue grafting to the post-mastectomy irradiated chest wall: preparing the ground for implant reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011; 64:1161-6.
57. Cheng A, Lakhiani C, Saint-Cyr M. Treatment of capsular contracture using complete implant coverage by acellular dermal matrix: a novel technique. Plast Reconstr Surg 2013.
58. Hester TR Jr, Ghazi BH, Moyer HR, et al. Use of dermal matrix to prevent capsular contracture in aesthetic breast surgery. Plast Reconstr Surg 2012; 130:126S-13.
59. Bastos EM, Sabino Neto M, Garcia EB, et al. Effect of zafirlukast on capsular contracture around silicone implants in rats. Acta Cir Bras 2012; 27:1-6.
60. Spano A, Palmieri B, Taidelli TP, et al. Reduction of capsular thickness around silicone breast implants by zafirlukast in rats. Eur Surg Res 2008; 41:8-14.
61. Reid RR, Greve SD, Casas LA. The effect of zafirlukast (Accolate) on early capsular contracture in the primary augmentation patient: a pilot study. Aesthet Surg J. 2005; 25:26-30.
62. Mazzocchi M, Dessy LA, Alfano C, et al. Effects of zafirlukast on capsular contracture: long-term results. Int J Immunopathol Pharmacol 2012;25: 935-4.
63. Kim YS, Hong JW, Yoon JH, et al. Botulinum toxin a affects early capsule formation around silicone implants in a rat model. Ann Plast Surg 2015; 74:488-95.